

PCT CZ 04 / 45

CZ 04 / 00045

REC'D 30 AUG 2004
WIPO PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
Zentiva, a. s., Praha, CZ

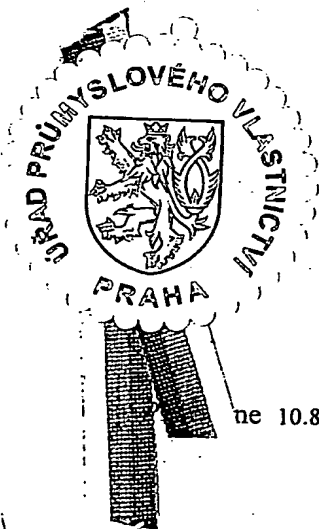
podal(i) dne 3.8.2004

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2004-857

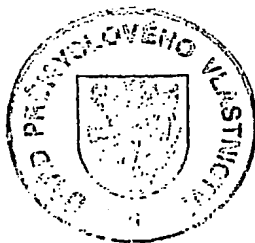
a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



ne 10.8.2004



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

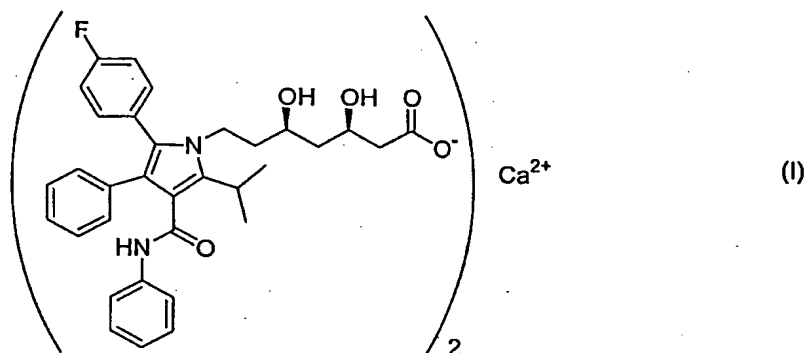
Způsob stabilizace farmaceutické účinné tuhé látky atorvastatinu

Oblast techniky

Vynález se zabývá stabilizací mimořádně nestálé látky atorvastatinu a to v krystalickém, ale zejména v amorfním stavu. Stabilizaci je možno použít pro čistou látku, ale i pro látku v pevných nebo kapalných lékových formách.

Dosavadní stav techniky

Hemivápenatá sůl (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny vzorce I



známá pod nechráněným názvem atorvastatin (I), v textu popřípadě vápenatá sůl atorvastatinu, se vyrábí podle zveřejněných patentů (US patenty 4,681,893 a 5,273,995). Uvedené léčivo je významným představitelem hypolipidemických a hypocholesterických léčiv.

Atorvastatin může existovat v různých krystalových formách nebo ve formě amorfní. Příprava různých polymorfů je popsána ve zveřejněných patentech (US 5,969,156; US 6,121,461; WO 03/004470 a WO 01/36384), forma amorfní v patentu (US 6,087,511). Krystalové formy jsou podle výše uvedených patentů mnohem stabilnější než forma amorfní.

Na nedostatečnou stabilitu substance atorvastatin poukazovali taktéž autoři patentu EP 680320. Ve specifikaci uvedeného patentu se uvádí, že se jedná o nestabilní látku citlivou na

teplo, vlhkost, nízké pH prostředí a světlo, zvláště UV záření. Řešením je kompozice, jejímž hlavním znakem jsou bazické anorganické látky. Preferované anionty jsou hydroxidy, oxidy nebo uhličitany. Z kationtů jsou uváděny především vápenaté, hořečnaté a lithné soli, jako nejvýhodnější řešení je uveden uhličitán vápenatý. K doporučené kompozici jsou rovněž přidávány antioxidanty typu anisolu nebo askorbátu.

Ve WO 00/34525 se řeší stabilizace lékové formy přidáním pufrů, zejména citrátů.

WO 01/76566 se zabývá stabilizací lékové formy přidáním bazického polymeru obsahujícího amino nebo amido skupiny, příkladem je polyvinylpyrrolidon.

WO 01/93859 řeší stabilizaci HMG-CoA inhibitorů a mezi nimi i atorvastatinu pomocí látky schopné vázat a neutralizovat oxid uhličitý. Oxid uhličitý je podle autorů přihlášky nejdůležitějším faktorem vedoucím k nestabilitě produktu. Jeho účinek je připisován snížení pH s následným rozkladem hydroxykyselin zejména na jejich laktony. Poukazuje se na možné gastrické problémy, je-li pacientům podáván lék s vysokým obsahem alkalických látek. Tento fakt omezuje možnosti zlepšení stability přidáním stabilizátoru do lékové formy.

WO 02/072073 ukazuje na vztah mezi hodnotou pK_a atorvastatinu a pH vodného roztoku tuhé lékové formy. Podle citované přihlášky by léková forma měla obsahovat takové ingredience, aby pH roztoku dosáhlo minimálně hodnoty $pK_a + 1$.

Ze stavu techniky tedy vyplývá, že hlavními směry, jak řešit problém stability atorvastatinu v lékové formě, bylo zvýšení pH lékové formy, nebo zamezení snižování pH vlivem CO_2 v atmosféře.

Přes tato opatření lékové formy atorvastatinu, a zejména pokud je v těchto formách amorfni atorvastatin, vykazovaly významnou nestabilitu. Přestože se podařilo zabránit vzniku nežádoucích produktů jako je lakton atorvastatinu, docházelo tu ke vzniku dalších neznámých látek. Ještě horší stabilitu vykazovala samotná účinná látka, tedy nikoli v lékové formě. Z těchto důvodů bylo nutno skladovat nebo převážet amorfni atorvastatin při teplotách okolo $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tato opatření samozřejmě zvýšila náklady na uvedené operace.

Podstata vynálezu

Nestabilita atorvastatinu se podle výše uvedených patentů přičítá obvykle zvýšené citlivosti k aciditě prostředí. Souborem přesně řízených experimentů jsme však prokázali, že nestabilita je rovněž dána oxidací vzdušným kyslíkem. Významnou nestabilitu vůči oxidacím vykazuje zejména amorfni atorvastatin, zatímco krystalové formy jsou poněkud stabilnější. To však je dáno statistickými faktory, kdy látka pevně zabudovaná v krystalové mřížce má menší pravděpodobnost reagovat se vzdušným kyslíkem než látka ve formě amorfni (Stephen R. Byrn: *Solid State Chemistry of Drugs*, Academic Press, 1982). Tudiž oxidativní rozklad krystalových forem atorvastatinu je pomalejší než formy amorfni. To je důležité i z hlediska lékových forem, kdy například mechanický stres při výrobě tablet může vést k částečnému zhroucení krystalové struktury a tím i k nestabilitě lékové formy.

Výsledky stabilitních testů jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1

Doba měsíce	Tep. °C	Obal	P _O kPa	Nečistoty %
0	-	vstupní	-	0,21
3	5	2x PE	18	0,39
3	5	PE+Al	18	0,34
3	5	PE+Al	3	0,34
3	25	2x PE	18	0,77
3	25	PE+Al	18	0,63
3	25	PE+Al	3	0,43
6	5	2x PE	18	0,83
6	5	PE+Al	18	0,71
6	5	PE+Al	3	0,44

Z tabulky je patrné, že při 25 °C obsah nečistot již po 3 měsících významně závisí na parciálním tlaku kyslíku v balení. Při 5 °C se tato závislost výrazněji projevuje až po 6 měsících.

Z tabulky lze vypočítat i vliv způsobu balení na konečný obsah nečistot. Látka ve vzduchotěsném balení PE+Al vykazuje lepší stabilitu než v propustných PE sáčcích.

Z důvodu přesného určení mechanismu rozkladu byly dále provedeny experimenty zkoumající jen oxidační rozklad atorvastatinu. V nedávno zveřejněné publikaci */Pharmaceutical Development and Technology, 7(1), 1-32 (2002)/* byl popsán souhrn experimentů vhodných k rozpoznání oxidace substancí a určení jeho mechanismu.

Byly provedeny následující experimenty:

- a. oxidace 1% roztoku atorvastatinu v systému ethylacetát - acetonitril (1:1) při teplotě 40 °C s využitím radikálového iniciátoru (2,2'-azobiskyanopentanové kyseliny) při tlaku 1 MPa kyslíku;
- b. oxidace 1% roztoku atorvastatinu v systému ethylacetát - acetonitril (1:1) při teplotě 40 °C bez radikálového iniciátoru;
- c. kontrolní experiment v systému ethylacetát - acetonitril (1:1) při teplotě 40 °C s použitím radikálového iniciátoru (2,2'-azobiskyanopentanové kyseliny) v inertní atmosféře argonu. (parciální tlak kyslíku byl zjištěn asi 1 kPa).

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

Doba hodiny	Iniciátor	P _o MPa	Nečistoty %
0		Vstupní vzorek	0,49
24	Ano	1	6,42
48	Ano	1	24,37
72	Ano	1	30,93
24	Ano	0,001	0,98
48	Ano	0,001	1,38
24	Ne	1	9,27

Z výsledků vyplývá, že již vzdušný kyslík může oxidovat atorvastatin a k oxidaci není potřeba radikálového iniciátoru. Kontrolní experiment v inertní atmosféře argonu ukázal malý nárůst laktonu atorvastatinu způsobený zvýšenou teplotou a mírně kyselým radikálovým iniciátorem.

Dalším výsledkem experimentu bylo srovnání profilu nečistot ze stabilit (tabulka 1) a profilu nečistot vzniklého oxidací pomocí HPLC-MS. Ukázalo se, že všechny významné nečistoty rostoucí ve stabilitách s výjimkou laktonu atorvastatinu jsou vzniklé oxidací. Na základě této znalosti oxidačního rozkladu bylo hledáno řešení, které by zamezilo kontaktu substance jako takové nebo substance v lékové formě se vzdušným kyslíkem. Podle našich, ale i v literatuře publikovaných /K.C. Waterman, M.C. Roy: Pharmaceutical Development and Technology, 7 (2), 227-234 (2002)/ zkušeností je při balení lékové formy velmi obtížné dosáhnout parciálního tlaku kyslíku nižšího než 2 až 3 kPa bez použití vakuového kroku. To je však dostatečné množství, aby stále docházelo k oxidaci produktu. Zvláště výhodným způsobem jak docílit nižšího parciálního tlaku kyslíku (až pod hodnoty 0,1 kPa) je buď použití vakua nebo použití kyslíkových absorbérů. Další experimenty byly tudíž provedeny s využitím vakua nebo kyslíkových absorbérů. Experimenty byly provedeny s kyslíkovými absorbéry AgelessTM firmy Mitsubishi Gas Chemical a ATCO dostupnými od firmy Standa Industry. Celá řada komerčně dostupných absorbérů může být ale rovněž s výhodou použita; například FreshPaxTM (Multisorb Technologies), O-BusterTM (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co), Biotika Oxygen Absorber (Biotika) a podobně.

K dalším aspektům vynálezu patří balení pod dusíkem nebo argonem nově vyvinutou metodou. Jak je citováno výše, farmaceutické balení pod dusíkem provedená běžným způsobem do blistru nedosáhne parciální tlak hodnoty nižší 2 až 3 kPa. Tyto hodnoty nejsou v případě zvláště citlivé látky jako atorvastatinu dostatečné.

Naši níže popsanou metodou balení lze dosáhnout v běžném farmaceutickém blistru hodnot parciálního tlaku kyslíku nižších než 1 kPa, při výhodném provedení méně než 0,4 kPa.

Předmětem vynálezu je způsob stabilizace farmaceutické účinné tuhé látky atorvastatinu uložené v plynné směsi, jehož podstata spočívá v tom, že je v okolní plynné směsi udržován parciální tlak kyslíku maximálně 2 kPa. S výhodou je tento tlak udržován na hodnotě pod 1 nebo zvláště výhodně pod 0,4 kPa.

Tato metoda stabilizace se týká jak samotné aktivní substance, tak s výhodou lékové formy s atorvastatinem, speciálně s atorvastatinem v amorfním stavu. Popsané lékové formy atorvastatinu obsahují přibližně 1 až 60 % hmotn., výhodně 3 až 20 % hmotn. účinné látky a několik pomocných látek, které mají různé funkce, především umožnit požadovanou rychlost uvolňování účinné látky v těle pacienta, dále stabilizovat lékovou formu proti chemickému rozkladu nebo mechanickým vlivům. Ke stabilizaci atorvastatinu v lékové formě je obvykle doporučován přídavek bazické látky; jako nejvýhodnější je uváděn uhličitán vápenatý.

Tohoto velmi nízkého parciálního tlaku kyslíku je možno v průmyslové aplikaci dosáhnout buď plněním pod inertním plynem adaptovaným podle vynálezu, nebo novou technikou balení za sníženého tlaku anebo využitím absorberů kyslíku.

Výroba blistrů probíhá svařením dvou folií. Spodní folie je nejprve vytvarována tak, aby se v každém jednotce balení vytvořil potřebný počet kavit, které svým tvarem a velikostí odpovídají jednotkové dávce léku (nejčastěji tablety nebo kapsle). V dalším kroku se do každé z těchto kavit vloží dávková jednotka léku. Takto naplněná spodní folie se přetáhne vrchní folií a obě folie jsou k sobě těsně přitlačeny pomocí přitlačného válce. V následném kroku jsou obě folie svařeny a svařená folie je rozstříhávána na jednotlivé blistry. Běžný způsob plnění pevné lékové formy do nejčastěji používaného farmaceutického balení blistru probíhá tak, že vytvarovaný pás folie s tabletami prochází prostorem naplněným inertním plynem, kde se k němu přitlačí horní folie a následně dochází k zatažení. V atmosféře uvnitř takového balení je parciální tlak kyslíku 2 až 3 kPa. Tento stav je u mnoha farmaceutických látek dostatečný k jejich stabilizaci. Nezabrání však zcela oxidaci a u zvláště citlivých látek, jakou je atorvastatin, a to zejména v amorfní formě, nezajistí pak jejich úplnou stabilitu, což vede k nutnosti zkrátit dobu použitelnosti přípravku. Problém aplikace běžně používaného balení pod dusíkem u blistrů spočívá v nedostatečném vymytí kyslíku z kavit s tabletami, který si přinášejí s sebou, do prostoru naplněného inertním plynem, a nedostatečnou přiléhavostí vrchní folie ke spodní folii těsně před svařováním a tím, že není vhodným způsobem zamezeno možnému průniku vzduchu do kavit těsně před svařením.

Nový postup balení byl vyvíjen optimalizací parametrů toku inertního plynu a jeho rozmístění v souladu s procesem balení. Hlavním znakem tohoto aspektu vynálezu je přivádění inertního plynu do kavit dolní vytvarované folie s takovou intenzitou, aby se obsah plynu v kavitě minimálně jednou, s výhodou třikrát vyměnil. Již toto opatření může snížit výsledný parciální

tlak kyslíku významně pod 2 kPa, v některých případech pod 1 kPa. Podle výhodného provedení vynálezu po vytvarování kavit v pásu spodní folie a jejich naplnění dávkovými jednotkami, vstupuje tento pás do vymývací komory tvořené soustavou trysek na cílený přívod inertního plynu ke kavitě s dávkovou jednotkou a odváděcími kanálky pro odvod vymytého vzduchu. Vzduch je z kavit dokonale vymýván proudem inertního plynu, proudícího tryskami za přesně stanoveného a monitorovaného přetlaku, resp. průtoku. Průtok inertního plynu je nastaven v rozmezí 180 až 3000 l/h. Výhodně se průtok pohybuje v rozmezí 500 až 1500 l/h. Vymývací komora je spolu se zažehlovací stanicí (sváření horní - krycí Al fólie se spodní - vyformovanou a naplněnou Al fólií) zakrytovaná do boxu s trvalou inertní atmosférou s nižším přetlakem než je ve vymývací komoře pro dostatečný odvod vymývaného vzduchu. V boxu je monitoring hodnoty zbytkového kyslíku se zpětnou vazbou na chod stroje.

Jak je ukázáno níže, získá se touto metodou v provozních podmínkách farmaceutické balení s blistry s obsahem plynu s parciálním tlakem kyslíku menším než 0,4 kPa, obvykle mezi 0,2 až 0,3 kPa.

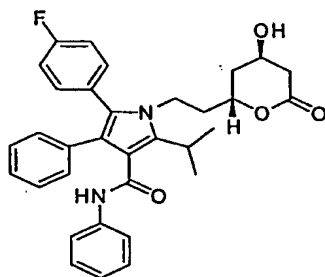
Při farmaceutickém balení za sníženého tlaku 0,3 až 10 kPa je výhodnější místo blistru použít strip. Strip je typ balení kdy jsou opět svařovány dvě folie, avšak žádná z folií není tvarována, jako u klasického blistru, nýbrž léková forma (tableta, želatinová tobolka, granulát apod.) se vkládá do částečně svařeného stripu, za současného vakuování nejen naplněné části stripu, ale i části, která teprve bude naplněna v následujícím kroku, a vakuování probíhá také po celou dobu svařecí operace, kdy dojde ke kompletnímu, neprodyšnému uzavření jednotlivé lékové formy do hliníkové fólie (stripu).

Při řešení pomocí absorbérů kyslíku je velmi výhodné, jsou-li látky schopné absorbovat kyslík potaženy na horní fólii (tedy fólii, která se netvaruje) a od farmaceutické kompozice odděleny propustnou membránou. V takovém případě je každá dávkovací jednotka chráněna zvlášť a po spotřebě pouze části balení zůstává zbytek chráněn.

Jiné řešení spočívá v zabalení dávkovacích jednotek do blistrů, přičemž je alespoň jedna folie volena z takového materiálu, který je dobře propustný pro kyslík, (ale s výhodou špatně propustný pro vodní páru.) Celý blister je dále uzavřen v pouchi, ve kterém je umístěn absorbér. Může se například jednat o polypropylenový blister, obalený v Al-Al pouchi. Řešení

pomocí absorbérů kyslíku má výhodu v technicky jednodušším provedení, kdy není nutno potahovat fólii absorbérem.

Překvapivě se ukázalo, že mezi vzdušným kyslíkem a vhodnou formulací existuje úzký vztah. Některé formulace, které jsou relativně úspěšné při skladování lékové formy za běžného přístupu kyslíku, se ukazují jako nevhodné při odchytávání kyslíku. Jiné, naopak méně vhodné za normálních podmínek, posilují stabilizační vliv odchytávání kyslíku. Problémem jsou produkty, které s oxidací bezprostředně nesouvisí. Příkladem je lakton atorvastatinu vzorce II



(II)

kteřý může vznikat dehydratací atorvastatinu díky zvýšené aciditě prostředí. Bazické působení uhličitanu vápenatého zamezí za normálních podmínek kyselé katalyzované reakci a omezí vznik laktonu (EP 680320). Při omezení množství kyslíku se tento účinek uhličitanu vápenatého sníží a koncentrace laktonu s časem narůstá. Použití báze typu oxidu nebo hydroxidu hořečnatého je běžně považováno za méně výhodné. Za běžných podmínek, tedy za přístupu kyslíku, vede formulace s hořečnatou bází vedle nárůstu obsahu běžných nečistot také ke vzniku řady nečistot, které s uhličitanem vápenatým identifikovány nejsou. Naopak při omezeném parciálním tlaku kyslíku báze tohoto typu posílí stabilizační efekt, popsany výše u 100% substance. Jedná se opět o komplexní stabilizaci, nikoli tedy pouze o potlačení zjevných oxidačních produktů. Za zvláště výhodné uspořádání podle technického řešení je proto považována stabilizace atorvastatinu kombinací účinku atmosféry s parciálním tlakem kyslíku menším než 2 kPa, zvláště menším než 0,4 kPa, a oxidu hořečnatého nebo balení pod inertní atmosférou, resp. vakuem, a oxidu hořečnatého.

Dalším aspektem vynálezu je vhodná analýza obsahu kyslíku ve farmaceutickém balení, bez které by nebylo možno vynález realizovat. Problém analýzy složení plynu ve farmaceutickém

balení (především blistrech) je komplikován nutností při odběru vzorku předejít nasátí atmosférického kyslíku z okolí nebo při snaze o zabránění této chyby snížit při odběru vzorku skutečný obsah kyslíku v blistru.

Byly vyvinuty tři metody měření:

1. Měření A: Měření zbytkového kyslíku plynovou chromatografií s odběrem plynu a manuálním nástřikem.

Zbytkový kyslík v inertní atmosféře je měřen plynovou chromatografií s detektorem tepelně vodivostním (TCD). Plyn je rozdělen na koloně obsahující jako fázi molekulové síto, která umožňuje dělení permanentních plynů. Odběr vzorku je manuální s úpravou blistru pomocí nanášených sept nebo pomocí dávkování z protřezného blistru smyčkovým zařízením.

2. Měření B: Měření zbytkového kyslíku pomocí mikrosenzoru

Zbytkový kyslík v inertní atmosféře je měřen přímo v blistru pomocí mikrosenzoru, který je umístěn v jehle. Tato jehla je přes uzavřený prostor zbavený kyslíku (komůrka promývaná dusíkem – měřeno tímto senzorem jako pozadí) vbodnuta přímo do jednotlivých komůrek v blistru. Principem mikrosenzoru je zhášení vybuzeé fluorescence zbytkovým kyslíkem (senzor je selektivní na kyslík)

3. Měření C: Měření zbytkového kyslíku pomocí soustavy senzorů in-line (in-process control)

Kyslík v inertní atmosféře stroje je měřen přímo pomocí senzorů, které jsou rozmístěny ve všech inertizovaných částech balicího stroje, včetně přívodu dusíku do blistrových komůrek. Tyto senzory sledují i prostor vnější. Principem senzoru je zhášení vybuzeé fluorescence zbytkovým kyslíkem (senzor je selektivní na kyslík)

Je zřejmé, že z hlediska autentičnosti výsledku analýzy je výhodnější metoda B a C, kdy nedochází k žádnému narušení blistru a možnosti jakékoli kontaminace při analytice jsou zanedbatelné. Metoda C navíc velmi rychle odhalí případné chyby v provozním balení.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah technického řešení v žádném ohledu neomezuje.

Příklady provedení

Příklad 1. Absorbéry kyslíku

Tablety s obsahem 20 mg amorfnní formy vápenaté soli atorvastatinu o složení uvedeném v tabulce 3

Tabulka 3

Složení tablety	množství (mg)
vápenatá sůl atorvastatinu	20,0
laktosa monohydrát	49,6
mikrokrystalická celulóza	148,0
oxid hořečnatý	14,0
hydroxypropylcelulóza	28,0
polysorbat	9,0
sodná sůl kroskarmelózy	9,0
stearan hořečnatý	1,4
oxid křemičitý	1,0

byly potaženy běžným lakem obsahujícím hydroxypropylmethylcelulózu, naplněny do skleněné lahvičky o objemu 20 ml společně s absorpčním sáčkem firmy Mitsubishi Ageless® Z100 a skladovány 1,5 měsíce při teplotě 40 °C a 75% RV. Srovnávací vzorek byl připraven stejným způsobem bez přidání absorbéru kyslíku. Orientační analýzou byl zjištěn parciální tlak kyslíku v lahvičce na konci experimentu. Ukázalo se, že tlak v atmosféře lahvičky poklesl na 0,3 kPa. Výsledky HPLC analýz jsou uvedeny v následující tabulce (tab. 4).

Tabulka 4

Podmínky	Suma nečistot [%]	Lakton atorvastatinu [%]
bez zátěže	0,79	0
srovnávací vzorek	2,12	0
Ageless® Z100	0,84	0

Příklad 2. Test skladování za sníženého tlaku

Čistá amorfnní substance atorvastatinu byla uzavřena v temperovaném boxu za tlaku 5,5 až 7,5 kPa vzduchu. Parciální tlak kyslíku byl odhadnut na 1,2 až 1,5 kPa.

Měření poskytlo následující výsledky:

Tabulka 5

datum odběru vzorku	vzorek označení	doba sklad dny /hod	teplota sklad °C	Suma nečistot %
16.10.2003	0010903/12	23 dnů	20-25	0,29
04.11.2003	0010903/15	42 dnů	40-42	0,35
21.11.2003	0010903/17	55 hod	60-65	0,33
10.12.2003	0010903/18	160hod.	80-82	0,37

Pro srovnání byl vzorek 0010903/18 udržován po dobu 160 hodin v termostatu při 80 °C za normálního atmosférického tlaku tedy parciální ho tlaku kyslíku as 18 kPa. Suma nečistot pak dosáhla 1,92 %.

Příklad 3. Balení lékové formy pod dusíkem

Přetlak 0,1 MPa na výstupu ze zdroje.

Tablety s obsahem 40 mg amorfnní formy vápenaté soli atorvastatinu o složení proporcionálním ke složení uvedenému v příkladu 1 byly zabaleny na provozní balicí lince adaptované pro výrobu balení pod dusíkem. K balení byl použit komerčně vyráběný

blistrovací stroj WinPack TR 130 od italské firmy IMA. Vytvarovaná spodní folie obsahující hotové tablety byla dopravena do vymývací komory, kam rovněž vstupoval dusík s přetlakem na výstupu ze zdroje 0,1 MPa. Průtok plynu komorou, tj. přívod dusíku a jeho odvod s příměsí vzduchu, byl udržován na hodnotě 1500 l/h. Přetlak dusíku v ochranném boxu byl přibližně 10 kPa. Tablety byly zabaleny do hliníkových Al/Al blistrů. Hotové balení bylo podrobeno standardnímu stabilitnímu testu; vystaveno zatížení 40 °C a 75% RV po dobu 3 měsíců. Parciální tlak kyslíku v hliníkovém obalu byl testován po zabalení a po 3 měsíčním skladování. Výsledky HPLC analýz jsou uvedeny v následující tabulce.

Měření zbytkového kyslíku v blistru bylo provedeno metodou plynové chromatografie s odběrem plynu a manuálním nástřikem. Odběrem plynu ze tří různých míst pozic v blistru.

Tabulka 6

Označení vzorku	Doba zátěže (měsíce)	Σ nečistot (%)	P_O (kPa)		
			Pozice 1	Pozice 2	Pozice 3
040903	0	0,54	0,24	0,23	0,24
	3	0,50	0,25	0,27	0,26
070903	0	0,76	0,20	0,19	0,20
	3	0,50	0,19	0,20	0,18

Příklad 4. Balení lékové formy za sníženého tlaku

Tablety s obsahem 40 mg amorfni formy vápenaté soli atorvastatinu o složení proporcionálním ke složení uvedenému v příkladu 1 byly na experimentálním zařízení uzavřeny svařením do Al-Al fólie (model stripů) za normální atmosféry, za sníženého tlaku, při tlaku 1 až 1,4 kPa, tedy za parciálního tlaku kyslíku asi 0,18 až 0,25 kPa, a vystaveny zatížení 40 °C a 75% RV po dobu 3 měsíců. Parciální tlak kyslíku v hliníkovém obalu byl odvozen z celkového tlaku. Výsledky HPLC analýz jsou uvedeny v následující tabulce.

Tabulka 7

Označení vzorku	Doba zátěže (měsíce)	Σ nečistot (%)
040903	0	0,54
	3	0,55
070903	0	0,76
	3	0,50

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob stabilizace farmaceutické účinné tuhé látky atorvastatinu samotné nebo ve směsi s dalšími tuhými látkami uložené v plynné směsi, vyznačující se tím, že je v okolní plyné směsi udržován parciální tlak kyslíku maximálně 2 kPa.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že je parciální tlak kyslíku udržován menší než 1 kPa.
3. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že je parciální tlak kyslíku udržován menší než 0,4 kPa.
4. Způsob podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že je atorvastatin ve směsi obsahující tuhý oxid hořečnatý v množství 0,1 až 50 % hmotnostních.
5. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, vyznačující se tím, že se jedná o atorvastatin v převážně amorfní formě.
6. Způsob podle nároku 1 až 5, vyznačující se tím, že je takto stabilizováno léčivo ve formě tablet nebo kapslí s obsahem 1 až 60 % hmotnostních atorvastatinu
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že je léčivo zabaleno v blistru.
8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se jedná o hliníkový blistr typu Al-Al.
9. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že je léčivo v polypropylenovém blistru, který je dále obalen v Al-Al poučhi.
10. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že je léčivo zabaleno ve stripu.
11. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že je příslušného parciálního tlaku dosaženo pomocí přebytku nereaktivního plynu.
12. Způsob podle kteréhokoli z nároků 6 až 9 a nároku 11, vyznačující se tím, že je příslušného parciálního tlaku dosaženo balením na blistrovacím stroji zaváděním proudu nereaktivního plynu, s výhodou dusíku, do kavit ve spodní tvarované folii

s takovou intenzitou, aby se obsah plynu v kavitě minimálně jednou, s výhodou třikrát vyměnil.

13. Způsob podle nároku 12, vyznačující se tím, že se průtok inertního plynu pohybuje v rozmezí 180 až 3000 l/h.
14. Způsob podle nároku 13, vyznačující se tím, že se průtok inertního plynu pohybuje v rozmezí 500 až 1500 l/h.
15. Způsob podle kteréhokoli z nároků 12 až 14 vyznačující se tím, že pás s vytvářenými kavitami je přiváděn do vymývací komory tvořené soustavou trysek určených pro cílený přívod inertního plynu ke kavitám a odváděcími kanálky pro odvod vymytého vzduchu, přičemž je tato vymývací komora umístěna v boxu s trvale inertní atmosférou, kde je následně k pásu s kavitami přitlačen horní krycí pás a nakonec je blistr svařen.
16. Způsob podle nároku 15, vyznačující se tím, že je průtok inertního plynu do vymývací komory udržován na hodnotě 1300 až 1500 l/h.
17. Způsob podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že je příslušného parciálního tlaku dosaženo balením za tlaku 0,3 až 10 kPa.
18. Farmaceutická kompozice ve farmaceuticky vhodném obalu zahrnující blistr vyrobiteľná podle nároku 16 obklopená plynnou směsí vytvořenou v průběhu balení dodávaným inertním plynem, vyznačující se parciálním tlakem kyslíku menším než 1 kPa.
19. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, vyznačující se parciálním tlakem kyslíku menším než 0,4 kPa.

Anotace

Název vynálezu: Způsob stabilizace farmaceutické účinné tuhé látky atorvastatinu

Stabilizace farmaceutické účinné tuhé látky atorvastatinu samotné nebo ve směsi s dalšími tuhými látkami uložené v plynné směsi se provádí tak, že je v okolní plynné směsi udržován parciální tlak kyslíku maximálně 2 kPa, výhodně méně než 1 kPa, zejména méně než 0,4 kPa.

Příslušného parciálního tlaku se dosahuje buď balením za tlaku 0,3 až 10 kPa, nebo balením s mírným přetlakem nereaktivního plynu, s výhodou dusíku, přičemž je tento plyn pomocí trysek zaváděn do kavit, popřípadě rovněž do prostoru přítlačného válce a zažehlovací stanice.

CZECH REPUBLIC
INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

certifies herewith that
Zentiva, a.s., Prague, CZ

filed on August 3, 2004

an application of the invention – file No. **PV 2004-857**

and that the enclosed annexes are identical
with the originally filed annexes of this application

Signature - illegible

On behalf of the President: Ing. Jan Mrva

(Round seal:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE
PRAGUE

(Round stamp:)

INDUSTRIAL PROPERTY OFFICE

6

Prague, August 10, 2004

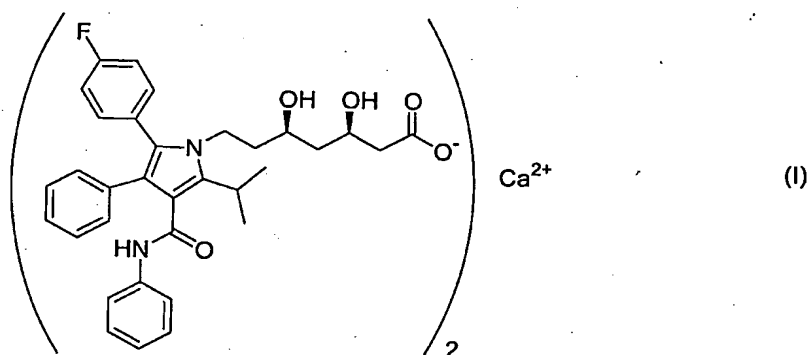
Method for the stabilization of the pharmaceutically active solid substance atorvastatin

Technical Field

This invention relates to stabilization of the extremely unstable substance atorvastatin, in its crystalline, but particularly amorphous state. The stabilization can be used for the pure substance, but also for the substance in solid or liquid dosage forms.

Background Art

The hemicalcium salt of (3*R*,5*R*) 7-[3-phenyl-4-phenylcarbamoyl-2-(4-fluorophenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanoic acid of formula I



known under the non-proprietary name atorvastatin (I), in the text sometimes called the calcium salt of atorvastatin, is produced according to published patents (US patents 4,681,893 and 5,273,995). The said drug is an important representative of hypolipidemic and hypocholesteric drugs.

Atorvastatin can exist in various crystalline forms or in an amorphous form. The preparation of various polymorphs is described in published patents (US 5,969,156; US 6,121,461; WO 03/004470 and WO 01/36384), the amorphous form in patent US 6,087,511. The crystalline forms are, according to the above-mentioned patents, much more stable than the amorphous form.

Also the authors of patent EP 680320 pointed out that the substance atorvastatin has insufficient stability. It is stated in the specification of the said patent that it is an unstable substance sensitive to heat, humidity, low pH of the environment, and light, particularly UV radiation. A composition whose main feature are basic inorganic substances is the solution to this problem. Hydroxides, oxides or carbonates are the preferred anions. As to cations, most often calcium, magnesium, and lithium salts are stated. Calcium carbonate is stated as the best solution. Antioxidants of anisole or ascorbate type are also added to the recommended composition.

In WO 00/34525, the stabilization of a dosage form is solved by adding buffers, especially citrates.

WO 01/76566 solves the stabilization of a dosage form by adding a basic polymer containing amino or amido groups, for example polyvinylpyrrolidone.

WO 01/93859 solves the stabilization of HMG-CoA inhibitors, and among them also of atorvastatin, using a substance capable of binding and neutralizing carbon dioxide. Carbon dioxide is, according to the authors of the application, the most important factor leading to the instability of the product. Its effect is ascribed to the lowering of pH, which results in the decomposition of hydroxyacids particularly to their lactones. It is pointed out that gastric troubles may be caused if a medicine with a high content of alkaline substances is administered to patients. This fact limits the possibility of improving the stability by adding a stabilizer to the dosage form.

WO 02/072073 shows the relation between the pK_a value of atorvastatin and the pH value of an aqueous solution of a solid dosage form. According to the quoted application, the dosage form should contain such ingredients which would cause the pH of solution to reach a value not lower than $pK_a + 1$.

Accordingly, it follows from the prior art that the main methods how to solve the problem of the stability of atorvastatin in a dosage form resided in increasing the pH of the dosage form, or in preventing the lowering of the pH by CO_2 contained in the atmosphere.

Despite these measures, the dosage forms of atorvastatin, and particularly if amorphous atorvastatin is in these forms, showed significant instability. Although the formation of undesirable products such as the lactone of atorvastatin was prevented, the formation of other unknown substances occurred. The active substance itself, not in the dosage form, showed even worse stability. Therefore, it was necessary to store or to transport amorphous atorvastatin at about -20°C . Naturally, these measures increased the costs of the said operations.

Disclosure of the Invention

The instability of atorvastatin is, according to the above-mentioned patents, usually ascribed to the increased sensitivity to the acidity of the environment. We have shown, with a set of exactly controlled experiments, that the instability is also caused by oxidation by atmospheric oxygen. Particularly amorphous atorvastatin shows significant instability towards oxidation, whereas crystalline forms are somewhat more stable. However, this is caused by statistical factors because a substance firmly incorporated in a crystal lattice has a lesser probability to react with atmospheric oxygen than a substance in an amorphous form (Stephen R. Byrn: *Solid State Chemistry of Drugs*, Academic Press, 1982). Therefore, the oxidative decomposition of crystalline forms of atorvastatin is slower than that of the amorphous form. This is also important for dosage forms because, for example, mechanical stress when producing tablets may lead to partial collapse of the crystalline structure causing instability of the dosage form.

The results of the stability tests are summarized in Table 1.

Table 1

Time, months	Temp., $^{\circ}\text{C}$	Package	P_{O_2} , kPa	Impurities, %
0	-	entry	-	0.21
3	5	2x PE	18	0.39
3	5	PE+Al	18	0.34
3	5	PE+Al	3	0.34
3	25	2x PE	18	0.77

3	25	PE+Al	18	0.63
3	25	PE+Al	3	0.43
6	5	2x PE	18	0.83
6	5	PE+Al	18	0.71
6	5	PE+Al	3	0.44

It is obvious from the table that at 25 °C, the content of impurities already after 3 months markedly depends on the partial pressure of oxygen in the package. At 5 °C this dependency manifests more markedly only after 6 months. Also the effect of the manner of packaging on the final content of impurities can be seen from the table. The substance in an air-tight PE+Al package shows a better stability than in permeable PE bags.

In order to precisely determine the decomposition mechanism, the following experiments examining only the oxidative decomposition of atorvastatin were carried out. A recent publication /*Pharmaceutical Development and Technology*, 7(1), 1-32 (2002)/ described a set of experiments which are suitable for the recognition of oxidation of substances and for the determination of its mechanism.

The following experiments were carried out:

- oxidation of a 1% solution of atorvastatin in the system of ethyl acetate – acetonitrile (1:1) at 40 °C using a radical initiator (2,2'-azobiscyanopentanoic acid) at a pressure of 1 MPa of oxygen;
- oxidation of a 1% solution of atorvastatin in the system of ethyl acetate – acetonitrile (1:1) at 40 °C without a radical initiator;
- control experiment in the system of ethyl acetate – acetonitrile (1:1) at 40 °C using a radical initiator (2,2'-azobiscyanopentanoic acid) in an inert atmosphere of argon (the partial pressure of oxygen found as being about 1 kPa)..

The results are summarized in Table 2.

Table 2

Time, hours	Initiator	P _O , MPa	Impurities, %
0		entry sample	0.49
24	yes	1	6.42
48	yes	1	24.37
72	yes	1	30.93
24	yes	0.001	0.98
48	yes	0.001	1.38
24	no	1	9.27

It follows from the results that atmospheric oxygen itself can oxidize atorvastatin and no radical initiator is necessary for the oxidation. The control experiment in an inert atmosphere of argon showed a small increase in the amount of the lactone of atorvastatin caused by increased temperature and slightly acidic radical initiator.

The comparison of the profile of impurities from stability tests (Table 1) with the profile of impurities created by oxidation using HPLC-MS was another result of the experiment. It has shown that all significant impurities the amount of which increased during the stability tests, with the exception of the lactone of atorvastatin, are formed by oxidation. On the basis of this knowledge of oxidative decomposition, a solution was looked for which would prevent the contact of the substance itself or the substance in a dosage form with atmospheric oxygen. According to our, and also in literature published /K.C. Waterman, M.C. Roy: Pharmaceutical Development and Technology, 7 (2), 227-234 (2002)/, experience, it is very difficult, when packing the dosage form, to reach the partial pressure of oxygen lower than 2 – 3 kPa without using a vacuum step. This is, however, a sufficient amount to cause oxidation of the product still occur. An especially suitable method how to achieve a lower concentration of oxygen (as low as below the value of 0.1 kPa) resides in using either vacuum or oxygen absorbers. Therefore, further experiments were carried out with the use of vacuum or of oxygen absorbers. The experiments were carried out with oxygen absorbers Ageless™ from Mitsubishi Gas Chemical and ATCO from Standa Industry. Many other commercially available absorbers can also be advantageously used; for example FreshPax™ (Multisorb

Technologies), O-Buster™ (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co), Biotika Oxygen Absorber (Biotika) and the like.

Other aspects of the invention include packaging under nitrogen or argon by a newly developed method. As cited above, pharmaceutical packaging under nitrogen made in the usual manner into a blister does not achieve a partial pressure lower than 2 – 3 kPa. These values are not sufficient in the case of an especially sensitive substance like atorvastatin.

In our below described method of packaging, values of the partial pressure of oxygen lower than 1 kPa, in a preferred embodiment lower than 0.4 kPa, can be achieved in a usual pharmaceutical blister.

The invention consists in a method of stabilizing the pharmaceutical active solid substance atorvastatin, embedded in a gaseous mixture, characterized in that in the surrounding gaseous mixture a partial pressure of oxygen of at most 2 kPa is maintained. Preferably, the pressure is maintained below 1 kPa or, more preferably, below 0.4 kPa.

This stabilization method relates both to the active substance itself and, preferably, the dosage forms containing atorvastatin, especially atorvastatin in the amorphous state. The described dosage forms of atorvastatin contain approximately 1 to 60 % by weight, preferably 3 to 20 % by weight of the active substance and several auxiliary substances with various functions, especially to help to release the active substance in a patient's body at the desired rate, to stabilize the dosage form against chemical decomposition or mechanical influences. In order to stabilize atorvastatin in the dosage form, it is usually recommended to add a basic substance, calcium carbonate being mentioned as the most preferable one.

Such very low partial pressure of oxygen can be achieved, in industrial practice, either by filling under an inert gas, adapted in accordance with the invention, or by a new technique of packaging under reduced pressure or by use of oxygen absorbers.

The production of blisters is carried out by welding together two sheets. The lower sheet is first shaped in such a manner that a required number of cavities is formed, which cavities correspond in their shape and size to a unit dose of the drug (most often a tablet or capsule). In a further step, the unit dose of the drug is inserted into each of the cavities. The lower

sheet, filled in this manner, is overlaid with the upper sheet and both sheets are closely pressed together by means of a pressing roll. In the subsequent step, both sheets are welded together and the welded sheet is cut into individual blisters. A usual method of filling a solid dosage form into the most often used pharmaceutical package, a blister, is carried out in such a manner that the shaped sheet band with tablets passes through a space filled with an inert gas, wherein the upper sheet is pressed against it and welding occurs subsequently. In the atmosphere inside such package there is a partial pressure of oxygen of 2 – 3 kPa. This state is sufficient with many pharmaceutical substances for their stabilization. However, it cannot prevent oxidation totally and, with especially sensitive substances such as atorvastatin, especially in its amorphous form, it does not ensure complete stability thereof, which leads to the necessity of shortening of the usable life of the composition. Problems of applying the usually employed package under nitrogen with blisters include insufficient wash-out of oxygen from the cavities with tablets, which they entrap with themselves, into the space filled with the inert gas; insufficient tightness of the upper sheet with the lower one immediately before the welding; and possible penetration of air into the cavities immediately before the welding not being avoided in a suitable manner.

The new method of packaging has been developed by optimization of the parameters of the flow of the inert gas and its distribution in accordance with the packaging process. The main feature of this aspect of the invention is introducing the inert gas into the cavities of the lower shaped sheet with such intensity that the content of the gas in the cavity exchanges at least once, preferably three times. This provision itself can lower the resulting partial pressure of oxygen significantly below 2 kPa, in some cases below 1 kPa. In accordance with a preferred embodiment of the invention, after shaping the cavities in the lower sheet band and filling the same with dosage units, the band enters a purging chamber, constituted by a set of nozzles for targeted introduction of the inert gas into the cavity with the dosage unit and diversion channels for delivery of washed-out air. Air is completely washed out from the cavities by a stream of the inert gas, flowing through the nozzles under a precisely determined and monitored pressure, or flow rate, resp. The flow rate of the inert gas is set in the range of 180 to 3000 l/h. Preferably the flow rate is in the range of 500 to 1500 l/h. The purging chamber is, together with a wiping station (welding of the upper – cover Al sheet with the lower – shaped and filled-in Al sheet), covered in a box with permanent inert atmosphere and a lower pressure above atmospheric than in the purging chamber for sufficient delivery of the washed-

out air. In the box there is monitoring of the residual oxygen values with a feedback to the machine run.

As shown below, this method results, under industrial conditions, in a pharmaceutical package with blisters containing a gas with partial pressure of oxygen lower than 0.4 kPa, usually between 0.2 and 0.3 kPa.

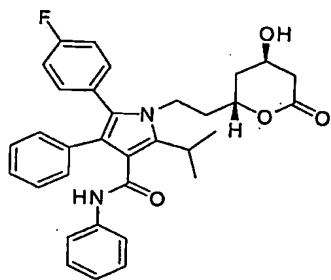
In pharmaceutical packaging under reduced pressure of 0.3 – 10 kPa it is more advantageous to use a strip rather than a blister. A strip is a type of packing wherein two sheets are again welded together but none of the sheets is shaped as with the classical blister. The dosage form (a tablet, gelatin capsule, granulate and the like) is inserted into the partially welded strip and not only the filled-in part of the strip, and also the part that will be filled in the subsequent step, are at the same time evacuated, the evacuation taking place for the whole time of the welding operation, wherein complete, air-tight closing of the individual dosage form into the aluminium sheet (strip) occurs.

In the solution by means of oxygen absorbers it is very advantageous if the substances capable of absorbing oxygen are coated on the upper sheet (i.e., the sheet that is not shaped) and separated from the pharmaceutical composition by a permeable membrane. In such a case each dosage unit is protected individually and, after consumption of only a portion of the package, the residue remains protected.

Another solution resides in packaging of the dosage units into blisters, at last one sheet being selected from such a material that is well permeable for oxygen (but preferably poorly permeable for steam). The whole blister is in turn closed in a pouch, in which an absorber is located. It can be for example a polypropylene blister, coated in an Al-Al pouch. The solution by means of oxygen absorbers has an advantage of technically more simple makeup, wherein it is not necessary to coat the sheet with an absorber.

Surprisingly, it has been shown that there is a close relation between atmospheric oxygen and a suitable formulation. Some formulations, which are relatively successful when storing the dosage form with normal access of oxygen, turn out to be unsuitable for oxygen trapping. On the contrary, those that are less suitable in normal conditions, strengthen the stabilization

influence of oxygen trapping. Products, which are in no immediate relation to the oxidation are at fault. The lactone of atorvastatin of formula II



(II)

which can be formed by dehydration of atorvastatin due to elevated acidity of the environment, is an example. The basic action of calcium carbonate prevents, in normal conditions, the acid-catalyzed reaction and limits the formation of the lactone (EP 680320). When reducing the amount of oxygen, this effect of calcium carbonate is lowered and the concentration of the lactone increases with time. The use of a base like magnesium oxide or hydroxide is usually considered less suitable. In normal conditions, i.e., with the access of oxygen, the formulation with a magnesium base leads not only to the increase in the amount of usual impurities, but also to the formation of many impurities which are not identified when using calcium carbonate. On the contrary, under reduced partial pressure of oxygen, a base of this type strengthens the stabilization effect described above for the 100% substance. It is again a case of complex stabilization, i.e., not only mere limitation of apparent oxidation products. Therefore, stabilization of atorvastatin by combining the effects of the atmosphere with a partial pressure of oxygen lower than 2 kPa, especially lower than 0.4 kPa, and of magnesium oxide or of packaging under an inert atmosphere, or vacuum, and of magnesium oxide, is considered an especially advantageous embodiment of the technical solution.

A further aspect of the invention resides in a suitable analysis of the oxygen content in the pharmaceutical package, without which it would not be possible to carry out the invention. The problem of analysis of the composition of the gas in the pharmaceutical package (especially in blisters) is complicated by necessity to avoid ingestion of atmospheric oxygen from the surroundings when taking a sample, or by lowering the actual oxygen content in the blister in an attempt to avoid this fault when taking a sample.

Three measurement methods have been developed:

1. Measurement A: Measurement of residual oxygen by gas chromatography with collection of gas and manual injection.

Residual oxygen in the inert atmosphere is measured by gas chromatography with a thermal conductivity detector (TCD). The gas is separated in a column containing, as the phase, a molecular sieve, which allows separation of permanent gases. Collection of samples is manual, with readjustment of the blister by deposited septa or by means of dosing from a broken blister by a loop device.

2. Measurement B: Measurement of residual oxygen by means of a microsensor.

Residual oxygen in the inert atmosphere is measured directly in the blister by means of a microsensor, which is situated in a needle. This needle is, through a closed space depleted of oxygen (a chamber purged by nitrogen – measured by this sensor as the background), stuck directly into the individual cells in the blister. The microsensor is based on the principle of extinguishing of excited fluorescence with residual oxygen (the sensor is selective for oxygen).

3. Measurement C: Measurement of residual oxygen by means of an in-line set of sensors (in-process control).

Oxygen in the inert atmosphere of the machine is measured directly by means of sensors that are situated in all inertized parts of the packaging machine, including the inlet of nitrogen into the blister cells. These sensors monitor also the outer space. The microsensor is based on the principle of extinguishing of excited fluorescence with residual oxygen (the sensor is selective for oxygen).

Obviously, from the point of view of authenticity of the analysis result, methods B and C are more preferable, since no disruption of the blister occurs and possibilities of any contamination during analysis are negligible. Moreover, method C unveils very quickly possible faults in industrial packing.

This invention is elucidated in greater detail in the following working examples. These examples are of an illustrative nature only and do not limit the scope of the invention in any way.

Examples

Example 1. Oxygen Absorbers

Tablets containing 20 mg of the amorphous form of calcium salt of atorvastatin having the composition described in Table 3

Table 3

Composition of the Tablet	Amount, mg
calcium salt of atorvastatin	20.0
lactose monohydrate	49.6
microcrystalline cellulose	148.0
magnesium oxide	14.0
hydroxypropyl cellulose	28.0
polysorbate	9.0
sodium salt of crosscarmellose	9.0
magnesium stearate	1.4
silicon dioxide	1.0

were coated with a usual lacquer containing hydroxypropylmethyl cellulose, filled into a glass vial of a volume of 20 ml together with the absorption bag Ageless® Z100 (Mitsubishi) and stored at 40 °C and 75% RH for 1.5 months. A reference sample was prepared in the same way without adding the oxygen absorber. A preliminary analysis found the partial pressure of oxygen in the vial after completion of the experiment. It has shown that the pressure in the vial atmosphere dropped to 0.3 kPa. The results of HPLC analyses are summarized in the following table (Table 4).

Table 4

Conditions	Total Impurities, %	Lactone of Atorvastatin, %
Without load	0.79	0
Reference sample	2.12	0
Ageless® Z100	0.84	0

Example 2. Test of storage under reduced pressure.

A pure amorphous atorvastatin substance was closed in a tempered box under air pressure of 5.5 – 7.5 kPa. The partial pressure of oxygen was estimated as 1.2 – 1.5 kPa.

The measurement has given the following results:

Table 5

Date of sample collection	Sample	Storage Time, days/hrs	Storage Temperature, °C	Total Impurities, %
16.10.2003	0010903/12	23 days	20-25	0.29
04.11.2003	0010903/15	42 days	40-42	0.35
21.11.2003	0010903/17	55 hrs	60-65	0.33
10.12.2003	0010903/18	160 hrs	80-82	0.37

For comparison, sample 0010903/18 was kept in a thermostat at 80 °C under normal atmospheric pressure, i.e. partial pressure of oxygen about 18 kPa for 160 hours. The total impurities then reached 1.92 %.

Example 3. Packaging of the dosage form under nitrogen

Overpressure of 0.1 MPa at the outlet of the machine.

Tablets containing 40 mg of the amorphous form of the calcium salt of atorvastatin having a composition proportional to that of Example 1 were packaged in an industrial packaging line adapted for packaging under nitrogen. The commercially produced blistering machine WinPack TR 130 from Italian company IMA was used for the packaging. The shaped lower sheet, containing the finished tablets, was transported into a purging chamber, into which also nitrogen under a pressure of 0.1 MPa above atmospheric at the outlet of the source was introduced. The flow rate of the gas in the chamber, i.e. the inlet of nitrogen and its outlet with admixture of air, was maintained at 1500 l/h. The pressure above atmospheric of nitrogen in the protective box was approximately 10 kPa. The tablets were packaged into aluminium Al/Al blisters. The finished package was subjected to a standard stability test; subjected to a load of 40 °C and 75% RH for 3 months. The partial pressure of oxygen in the aluminium package was tested after packaging and after 3 months of storage. Results of HPLC analyses are summarized in the following table.

Measurement of residual oxygen in the blister was made by a gas chromatography method with collecting the gas and with manual injection. Collection of the gas was made in three different positions in the blister.

Table 6

Sample Designation	Time of Load, months	Total Impurities, %	Po, kPa		
			Position 1	Position 2	Position 3
040903	0	0.54	0.24	0.23	0.24
	3	0.50	0.25	0.27	0.26
070903	0	0.76	0.20	0.19	0.20
	3	0.50	0.19	0.20	0.18

Example 4. Packaging of the dosage form under reduced pressure

Tablets containing 40 mg of the amorphous form of the calcium salt of atorvastatin having a composition proportional to that of Example 1 were closed in an experimental apparatus by welding into an Al-Al sheet (strip model) in normal atmosphere under reduced pressure of 1 – 1.4 kPa, i.e., under a partial pressure of oxygen of about 0.18 – 0.25 kPa, and subjected to a load of 40 °C and 75% RH for 3 months. The partial pressure of oxygen in the aluminium package was deduced from the total pressure. Results of HPLC analyses are summarized in the following table.

Table 7

Sample Designation	Time of Load, months	Total Impurities, %
040903	0	0.54
	3	0.55
070903	0	0.76
	3	0.50

CLAIMS

1. A method for the stabilization of the pharmaceutical active solid substance atorvastatin alone or in a mixture with other solid substances embedded in a gaseous mixture characterized in that in the surrounding gaseous mixture a partial pressure of oxygen of at most 2 kPa is maintained.
2. The method according to claim 1 characterized in that the partial pressure of oxygen is maintained lower than 1 kPa.
3. The method according to claim 1 characterized in that the partial pressure of oxygen is maintained lower than 0.4 kPa.
4. The method according to claims 1-3 characterized in that atorvastatin is in a mixture containing solid magnesium oxide in an amount of 0.1 to 50 % by weight.
5. The method according to any of the preceding claims characterized in that atorvastatin is predominantly in an amorphous form.
6. The method according to claims 1-5 characterized in that the method stabilizes a drug in the form of tablets or capsules containing atorvastatin in an amount of 1 to 60 % by weight.
7. The method according to claim 6 characterized in that the drug is packaged in a blister.
8. The method according to claim 7 characterized in that the blister is an aluminium blister of the Al-Al type.
9. The method according to claim 7 characterized in that the drug is packaged in a polypropylene blister, which is further enveloped in an Al-Al pouch.
10. The method according to claim 6 characterized in that the drug is packaged in a strip.
11. The method according to any of claims 1-10 characterized in that the said partial pressure is achieved by use of excess of an inert gas.

12. The method according to any of claims 6-9 and 11 characterized in that the said partial pressure is achieved by packaging in a blister-forming machine, by introducing a stream of an inert gas, preferably nitrogen, into cavities in the lower shaped sheet with such intensity that the content of the gas in the cavity exchanges at least once, preferably three times.
13. The method of claim 12 characterized in that the flow rate of the inert gas ranges from 180 to 3000 l/h.
14. The method of claim 13 characterized in that the flow rate of the inert gas ranges from 500 to 1500 l/h.
15. The method according to any of claims 12-14 characterized in that the band with shaped cavities is brought into a purging chamber, consisting of a set of nozzles, destined for targeted introduction of the inert gas to the cavities, and of diversion channels for the washed-out air outlet, the purging chamber being located in a box having permanently inert atmosphere, wherein, subsequently, an upper covering band is pressed against said band with the cavities and, finally, the blister is welded together.
16. The method according to claim 15 characterized in that the flow rate of the inert gas into the purging chamber is maintained at 1300 – 1500 l/h.
17. The method according to any of claims 1-10 characterized in that the said partial pressure is achieved by packaging under a pressure of 0.3 to 10 kPa.
18. A pharmaceutical composition in a pharmaceutically suitable packing comprising a blister, obtainable according to claim 16, surrounded with a gaseous mixture constituted by the inert gas fed during the packaging, characterized by a partial pressure of oxygen lower than 1 kPa.
19. The pharmaceutical composition according to claim 18, characterized by a partial pressure of oxygen lower than 0.4 kPa.

Abstract

Title of the invention: Method for the stabilization of the pharmaceutical active solid substance atorvastatin

Stabilization of the pharmaceutical active solid substance atorvastatin alone or in a mixture with other solid substances embedded in a gaseous mixture is carried out in such a manner that in the surrounding gaseous mixture a partial pressure of oxygen of at most 2 kPa, preferably less than 1 kPa, more preferably less than 0.4 kPa is maintained.

The corresponding partial pressure is achieved either by packaging under a pressure of 0.3 – 10 kPa, or by packaging under a slight overpressure of an inert gas, preferably nitrogen, the gas being introduced, by means of nozzles, into the cavities, optionally also into the space of the press roller and of the wiper station.

REC'D 17 AUG 2004

WIPO PCT

ČESKÁ REPUBLIKA

PCT/CZ04/00045

ÚŘAD PRŮMYSLUVÉHO VLASTNICTVÍ

potvrzuje, že
LÉČIVA, a.s., Praha 10, CZ

podal(i) dne 5.8.2003

příhlášku vynálezu značky spisu PV 2003-2135

a že připojené přílohy se shodují úplně
s původně podanými přílohami této přihlášky.



Za předsedu: Ing. Jan Mrva



V Praze dne 23.7.2004



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

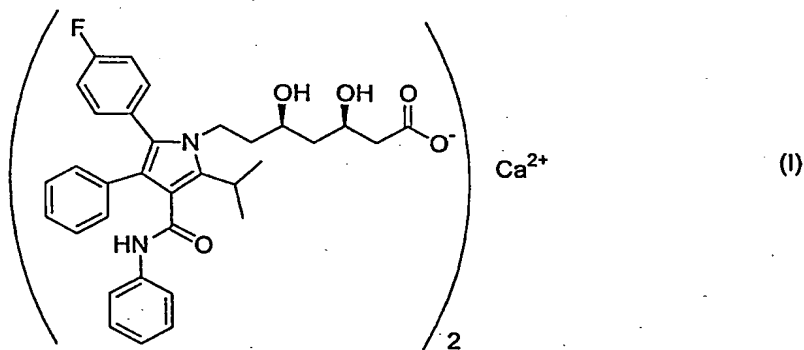
Stabilizace atorvastatinu zachytáváním volného kyslíku

Oblast techniky

Vynález se zabývá stabilizací mimořádně nestálé látky atorvastatinu a to v krystalickém, ale zejména v amorfním stavu. Stabilizaci je možno použít pro čistou látku, ale i pro látku v pevných nebo kapalných lékových formách.

Dosavadní stav techniky

Hemivápenatá sůl (3*R*,5*R*) 7-[3-fenyl-4-fenylkarbamoyl-2-(4-fluorfenyl)-5-isopropylpyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxyheptanové kyseliny vzorce I



známá pod nechráněným názvem atorvastatin (I), v textu popřípadě vápenatá sůl atorvastatinu, se vyrábí podle zveřejněných patentů (US patenty 4,681,893 a 5,273,995). Uvedené léčivo je významným představitelem hypolipidemických a hypocholesterických léčiv.

Atorvastatin může existovat v různých krystalových formách nebo ve formě amorfní. Příprava různých polymorfů je popsána ve zveřejněných patentech (US 5,969,156; US 6,121,461; WO 03/004470 a WO 01/36384), forma amorfní v patentu (US 6,087,511). Krystalové formy jsou podle výše uvedených patentů mnohem stabilnější než forma amorfní.

Na nedostatečnou stabilitu substance atorvastatin poukazovali taktéž autoři patentu EP 680320. Ve specifikaci uvedeného patentu se uvádí, že se jedná o nestabilní látku citlivou na

teplo, vlhkost, nízké pH prostředí a světlo, zvláště UV záření. Řešením je kompozice, jejímž hlavním znakem jsou bazické anorganické látky. Preferované anionty jsou hydroxidy, oxidy nebo uhličitany. Z kationtů jsou uváděny především vápenaté, hořečnaté a lithné soli, jako nejvýhodnější řešení je uveden uhličitán vápenatý. K doporučené kompozici jsou rovněž přidávány antioxidanty typu anisolu nebo askorbátu.

Ve WO 00/34525 se řeší stabilizace lékové formy přidáním pufrů, zejména citrátů.

WO 01/76566 se zabývá stabilizací lékové formy přidáním bazického polymeru obsahujícího amino nebo amido skupiny, příkladem je polyvinylpyrrolidon.

WO 01/93859 řeší stabilizaci HMG-CoA inhibitorů a mezi nimi i atorvastatinu pomocí látky schopné vázat a neutralizovat oxid uhličitý. Oxid uhličitý je podle autorů přihlášky nejdůležitějším faktorem vedoucím k nestabilitě produktu. Jeho účinek je připisován snížení pH s následným rozkladem hydroxykyselin zejména na jejich laktony. Poukazuje se na možné gastrické problémy, je-li pacientům podáván lék s vysokým obsahem alkalických látek. Tento fakt omezuje možnosti zlepšení stability přidáním stabilizátoru do lékové formy.

WO 02/072073 ukazuje na vztah mezi hodnotou pK_a atorvastatinu a pH vodného roztoku tuhé lékové formy. Podle citované přihlášky by léková forma měla obsahovat takové ingredience, aby pH roztoku dosáhlo minimálně hodnoty $pK_a + 1$.

Ze stavu techniky tedy vyplývá, že hlavními směry, jak řešit problém stability atorvastatinu v lékové formě, bylo zvýšení pH lékové formy, nebo zamezení snižování pH vlivem CO_2 v atmosféře.

Přes tato opatření lékové formy atorvastatinu, a zejména pokud je v těchto formách amorfní atorvastatin, vykazovaly významnou nestabilitu. Přestože se podařilo zabránit vzniku nežádoucích produktů jako je lakton atorvastatinu, docházelo tu ke vzniku dalších neznámých látek. Ještě horší stabilitu vykazovala samotná účinná látka, tedy nikoli v lékové formě. Z těchto důvodů bylo nutno skladovat nebo převážet amorfní atorvastatin při teplotách okolo $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tato opatření samozřejmě zvýšila náklady na uvedené operace.

Vedle toho se vyvíjela nová metoda konzervace látek náchylných k oxidaci pomocí látek zachytávajících vzdušný kyslík, často nazývaných absorbéry kyslíku. Mitsubishi Gas Chemical (Tokyo, Japan) vyvinula sáčky absorbující kyslík založené na reakci železa s obchodním názvem Ageless (Yoshikawa, Y., Amemiya, A.; Komatsu, T.; Inoue, Y.; Yuyama, M., Oxygen Absorbent for Food Packaging. Jpn. Kokai Tokkyo Koho, Showa 56-33980, 1978.) Podobné produkty jsou nabízeny také například firmou Multisorb Technologies, Inc. pod obchodním názvem Fresh PaxTM nebo Standa Industry pod obchodním názvem ATCO.

V současnosti je dostupná řada prostředků založených na absorbérech kyslíku aktivovaných vlhkostí, sebeaktivujících se absorbérů, absorbérů aktivovaných ultrafialovým zářením nebo radiací, absorbérů aktivovaných mikrovlnami nebo kombinací několika aktivačních dějů, popřípadě absorbérů nevyžadujících žádnou aktivaci.

V patentové přihlášce US 2002/0132359 je přihlášena k ochraně aplikace těchto absorbérů pro farmaceutické přípravky citlivé na kyslík. Aplikace je provedena v blistrovém balení, kde je absorbér umístěn v prostoru mezi víkem a vlastním blistrem. V přihlášce se dále konstatuje, že je velmi obtížné zjistit, která z látek bude náchylná k oxidaci. Problém spočívá v tom, že se oxidace často neřídí klasickou Arrheniovou rovnicí, a proto selhávají zrychlené stabilitní testy, které jsou u jiných rozkladných reakcí úspěšně využívány. Patentová přihláška obsahuje dále seznam některých farmaceutických látek, které by mohly přicházet v úvahu jako citlivé na kyslík. Nejrelevantnější jsou mezi nimi HMG-CoA inhibitory simvastatin nebo lovastatin. Obě tyto látky obsahují systém konjugovaných dvojných vazeb v karbocyklickém systému, který může vést k citlivosti vůči kyslíku.

Nyní se však překvapivě ukázalo, že rovněž u atorvastatinu, který tento systém konjugovaných vazeb neobsahuje, je degradace způsobena vzdušným kyslíkem. Navíc se však ukázalo, že běžné řešení problému farmaceutické komposice obsahující látku náchylnou k oxidaci, tj. použití formulace s antioxidantem, u atorvastatinu (uvedené například EP 680320) selhává (příklad 6 tohoto spisu).

Podstata vynálezu

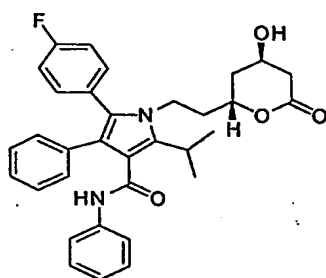
Předmětem vynálezu je ochrana atorvastatinu před oxidací vzdušným kyslíkem. Ochrana se týká chemické substance ve všech krystalových formách i formě amorfní, stejně jako léčivé formy při použití atorvastatinu v jakékoliv polymorfní formě, případně v roztoku.

Zmíněná ochrana před oxidací spočívá v tom, že je v obalu atorvastatinu, ať již ve formě účinné látky nebo farmaceutického přípravku z ní vyrobeného, zachytáván a likvidován volný kyslík. Likvidace volného kyslíku probíhá v prostoru, který je od atorvastatinu oddělen nejlépe částečně propustnou přepážkou.

U léčivé formy umožňuje speciální formulace pomocných látek posílit ochranný vliv absorbérů kyslíku.

Podrobný popis vynálezu:

Nestabilita atorvastatinu se podle výše uvedených patentů přičítá obvykle zvýšené citlivosti k aciditě prostředí, kdy atorvastatin může dehydratovat na lakton atorvastatinu vzorce II



(II)

Laktonizace je kysele katalyzovaný proces probíhající pravděpodobně přes volnou dihydroxykyselinu atorvastatinu, tudíž řešení spočívá v přidavku bazických látek do léčivých forem.

Souborem přesně řízených experimentů jsme však prokázali, že nestabilita je rovněž dána oxidací vzdušným kyslíkem. Významnou nestabilitu vůči oxidacím vykazuje zejména amorfní atorvastatin, zatímco krystalové formy jsou poněkud stabilnější. To však je dáno statistickými faktory, kdy látka pevně zabudovaná v krystalové mřížce má menší

pravděpodobnost reagovat se vzdušným kyslíkem než látka ve formě amorfní (Stephen R. Byrn: *Solid State Chemistry of Drugs*, Academic Press, 1982). Tudiž oxidativní rozklad krystalových forem atorvastatinu je pomalejší než formy amorfní. To je důležité i z hlediska lékových forem, kdy například mechanický stres při výrobě tablet může vést k částečnému zhroucení krystalové struktury a tím i k nestabilitě lékové formy.

K určení nestability atorvastatinu byly provedeny následující experimenty s cílem zjistit, jaké faktory vedou k degradaci produktu:

1. Soubor stresových testů, kdy zásobní roztok atorvastatinu (2 ml) byl postupně vystaven následujícím experimentům:
 - a. var (24 h) s 2 ml 0,2 N kyseliny chlorovodíkové
 - b. var (24 h) s 2 ml 0,2 N kyseliny octové
 - c. var (24 h) s 2 ml 0,2 N hydroxidu sodného
 - d. var (24 h) s 2 ml 4% peroxidu vodíku
 - e. var (24 h) s 2 ml vody
 - f. ozařování UV zářením (5 h)
 - g. ozařování viditelným světlem (24 h)
 - h. pevná substance zahřívána 24 h 100°C
 - i. pevná substance vystavená UV záření (5 h)
 - j. pevná substance vystavená viditelnému světlu (24 h)

Výsledky analytického hodnocení (HPLC) jsou sumarizovány v následující tabulce (tab. 1):

Tabulka 1

Podmínky	Obsah atorvastatinu [%]
24 h var v 0,1 N HCl	2,1
24 h var v 0,1 N AcOH	83,2
24 h var v 0,1 N NaOH	72,0
24 h var v 2% H ₂ O ₂	54,8
24 h var ve vodě	88,4

5 h pod UV ve vodě	64,3
24 h na světle	104,5
substance 24 h 100 °C	96,3
substance 5 h pod UV	99,3
substance 24 h na světle	96,5

Z výsledků byla zejména patrná nestabilita v kyselém prostředí. Látka se dále významně rozkládala i v roztoku při vystavení UV záření, což je v souladu s literárními údaji (*Tetrahedron* 49,10,1979-1984,1993).

Dalším významným faktorem se ukazoval rozklad působením peroxidu vodíku.

K zpřesnění prováděných experimentů byly dále založeny stability pevné substance amorfního atorvastatinu i několika vybraných lékových forem. Jako obaly byly použity polyethylen (PE), hliníková folie se svařitelnou PE vrstvou (Al + PE). Některé stability byly založeny v dusíkové atmosféře (N₂).

Výsledky těchto stabilitních testů jsou shrnuty v tabulce 2.

Tabulka 2

Vzorek	Suma nečistot [%]
vstup	0,21
3 měs. obal 2x PE (5 °C)	0,39
3 měs. obal PE+Al (5 °C)	0,34
3 měs. obal PE+Al+N ₂ (5 °C)	0,34
3 měs. obal 2x PE (25 °C)	0,77
3 měs. obal PE+Al (25 °C)	0,63
3 měs. obal PE+Al+N ₂ (25 °C)	0,43
6 měs. obal 2x PE (5 °C)	0,83
6 měs. obal PE+Al (5 °C)	0,71
6 měs. obal PE+Al+N ₂ (5 °C)	0,44

Z analýz vyplývá, že použití hliníkové folie při využití dusíkové atmosféry významně zvyšuje stabilitu produktu. To by naznačovalo, že především vzdušný kyslík je zodpovědný za nízkou stabilitu produktu. Výsledky byly obdobné i v lékových formách.

Z důvodu přesného určení mechanismu rozkladu byly dále provedeny experimenty zkoumající jen oxidační rozklad atorvastatinu. V nedávno zveřejněné publikaci /*Pharmaceutical Development and Technology*, 7(1), 1-32 (2002)/ byl popsán souhrn experimentů vhodných k rozpoznání oxidace substancí a určení jeho mechanismu.

Byly provedeny následující experimenty:

- oxidace 1% roztoku atorvastatinu v systému ethylacetát - acetonitril (1:1) při teplotě 40 °C s využitím radikálového iniciátoru (2,2'-azobiskyanopentanové kyseliny) při tlaku 10 atmosfér kyslíku;
- oxidace 1% roztoku atorvastatinu v systému ethylacetát - acetonitril (1:1) při teplotě 40 °C bez radikálového iniciátoru při tlaku 10 atmosfér kyslíku;
- kontrolní experiment v systému ethylacetát - acetonitril (1:1) při teplotě 40 °C s použitím radikálového iniciátoru (2,2'-azobiskyanopentanové kyseliny) v inertní atmosféře argonu.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 3.

Tabulka 3

Vzorek	Suma nečistot [%]
Bez zátěže	0,49
Oxidace (s iniciátorem) 24 h	6,42
Oxidace(s iniciátorem) 48 h	24,37
Oxidace(s iniciátorem) 72 h	30,93
24 h (argon)	0,98
48 h (argon)	1,38
Oxidace - 24 h bez iniciátoru	9,27

Z výsledků vyplývá, že již vzdušný kyslík může oxidovat atorvastatin a k oxidaci není potřeba radikálového iniciátoru. Kontrolní experiment v inertní atmosféře argonu ukázal malý nárůst laktonu atorvastatinu způsobený zvýšenou teplotou a mírně kyselým radikálovým iniciátorem.

Dalším výsledkem experimentu bylo srovnání profilu nečistot ze stabilit (tabulka 2) a profilu nečistot vzniklého oxidací pomocí HPLC-MS. Ukázalo se, že všechny významné nečistoty rostoucí ve stabilitách s výjimkou laktonu atorvastatinu jsou vzniklé oxidací. Na základě této znalosti oxidačního rozkladu bylo hledáno řešení, které by zamezilo kontaktu substance jako takové nebo substance v lékové formě se vzdušným kyslíkem. Podle našich, ale i v literatuře publikovaných /K.C. Waterman, M.C. Roy: Pharmaceutical Development and Technology, 7 (2), 227-234 (2002)/ zkušeností, je při balení lékové formy velmi obtížné dosáhnout zbytkové koncentrace kyslíku nižší než 2 až 3 % bez použití vakuového kroku. To je dostatečné množství, aby stále docházelo k oxidaci produktu. Zvláště výhodným způsobem jak docílit nižší koncentrace kyslíku (až pod hodnoty 0,1 %) je pak použití kyslíkových absorbérů. Další experimenty byly tudíž provedeny s využitím kyslíkových absorbérů. Experimenty byly provedeny s kyslíkovými absorbéry AgelessTM firmy Mitsubishi Gas Chemical a ATCO dostupnými od firmy Standa Industry. Celá řada komerčně dostupných absorbérů může být ale rovněž s výhodou použita; například FreshPaxTM (Multisorb Technologies), O-BusterTM (Hsiao Sung Non-Oxygen Chemical Co), Biotika Oxygen Absorber (Biotika) a podobně.

Použití kyslíkových absorbérů zvláště pro ochranu potravin, ale i chemických látek proti oxidaci je dobře známo ze zveřejněných patentů (US 4,287,995; US 5,143,763; US 5,839,593).

Absorbéry kyslíku lze dělit podle způsobu jejich aktivace na absorbér aktivovaný vlhkostí, sebeaktivující se absorbér, absorbér aktivovaný ultrafialovým zářením nebo radiací, absorbér aktivovaný mikrovlnami nebo kombinací několika aktivačních dějů, popřípadě absorbér bez nutnosti aktivace.

Pro způsob stabilizace podle vynálezu jsou výhodné absorbéry, které ke své aktivaci nepotřebují vodu, obzvláště výhodné jsou absorbéry bez nutnosti aktivace vůbec.

Výše uvedené výsledky ukazují, že hlavně u amorfního atorvastatinu je oxidační degradace významným faktorem, který se musí brát v úvahu při skladování jak substance, tak konečné

lékové formy. Prokázali jsme, že použití kyslíkových absorbérů podstatně zlepšuje skladovatelnost amorfního atorvastatinu (příklady 1 a 2). Z výsledků zřetelně vyplývá, že ochrana atorvastatinu před vzdušným kyslíkem úplně zamezuje jeho rozkladu. S využitím kyslíkových absorbérů je poté látku možno skladovat při teplotě 25 °C bez jakýchkoliv omezení, což oproti skladování při snížené teplotě znamená podstatné snížení nákladů. Látka může být skladována i v jiných obalech, které omezeně propouštějí kyslík, tak, aby výsledná koncentrace kyslíku byla nižší než 1 %, s výhodou nižší než 0,1 %. Látku je možno dále s výhodou balit v inertní atmosféře, kdy se prodlouží životnost kyslíkového absorbéru a také se zmírní počáteční exotermní reakce při vychytávání kyslíku absorpčním sáčkem. Potřebnou kapacitu absorpčního sáčku a výslednou rovnovážnou koncentraci kyslíku (v ppm) je možno počítat z následující rovnice (Vinod Daniel, Frank L. Lambert: *Waac Newsletter* 15, 2, 1993, 12-14, 1993):

$$[O_2] = L / 12.7 C$$

kde L je rychlost úniku kyslíku z obalu v ppm/den, C je absorbance, která je poměrem kapacity absorpčního sáčku a celkového objemu obalu.

Vynález řeší rovněž otázku stabilizace atorvastatinu v lékové formě, především ve formě tablet nebo kapslí. Popsané lékové formy atorvastatinu obsahují přibližně 1 až 60 % hmotn., výhodně 3 až 20 % hmotn. účinné látky a několik pomocných látek, které mají různé funkce, především umožnit požadovanou rychlost uvolňování účinné látky v těle pacienta, dále stabilizovat lékovou formu proti chemickému rozkladu nebo mechanickým vlivům. Ke stabilizaci atorvastatinu v lékové formě je obvykle doporučován přídavek bazické látky, jako nejvýhodnější je uváděn uhličitán vápenatý.

Překvapivě se ukázalo, že mezi vzdušným kyslíkem a vhodnou formulací existuje úzký vztah. Některé formulace, které jsou relativně úspěšné při skladování lékové formy za běžného přístupu kyslíku, se ukazují jako nevhodné při odchyťávání kyslíku. Jiné naopak méně vhodné za normálních podmínek, posilují stabilizační vliv odchyťávání kyslíku. Problémem jsou produkty, které s oxidací bezprostředně nesouvisí. Příkladem je lakton atorvastatinu výše uvedeného vzorce II. Bazické působení uhličitanu vápenatého zamezí za normálních podmínek kysele katalyzované reakci a omezí vznik laktonu. (EP 680320) Při odchyťávání kyslíku se tento účinek uhličitanu vápenatého omezí a koncentrace laktonu s časem narůstá. Použití báze typu oxidu nebo hydroxidu hořečnatého je běžně považováno za méně výhodné.

Za běžných podmínek, tedy za přístupu kyslíku, vede formulace s hořečnatou bází vedle nárůstu obsahu běžných nečistot také ke vzniku řady nečistot, které s uhlíčitanem vápenatým identifikovány nejsou. Naopak při odchyťávání kyslíku báze tohoto typu posílí stabilizační efekt, popsaný výše u 100% substance. Jedná se opět o komplexní stabilizaci, nikoli tedy pouze o potlačení zjevných oxidačních produktů. Za zvláště výhodné uspořádání podle vynálezu je proto považována stabilizace atorvastatinu kombinací účinku absorbérů kyslíku a oxidu hořečnatého.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Amorfní atorvastatin (1 g) byl zataven do svařitelné hliníkové folie spolu s absorbérem kyslíku Ageless® Z100 (Mitsubishi) nebo absorbérem kyslíku a oxidu uhličitého Ageless® E100 (Mitsubishi) a vzorek zahříván při 80 °C 72 h. Srovnávací vzorek byl připraven a zahříván stejným způsobem bez použití absorbérů. Výsledky HPLC analýz jsou shrnuty v tabulce 4.

Tabulka 4

Podmínky	Celková suma nečistot [%]	Lakton atorvastatinu [%]
Bez zátěže	0,49	0
srovnávací vzorek	1,32	0,33
Ageless® Z100	0,64	0,19
Ageless® E100	0,60	0,14

Příklad 2

Amorfní atorvastatin (1 g) byl zataven do svařitelné hliníkové folie spolu s absorbérem kyslíku Ageless® Z100 (Mitsubishi) nebo absorbérem kyslíku a oxidu uhličitého Ageless® E100 (Mitsubishi) a vzorek zahříván při 40 °C 1,5 měsíce. Srovnávací vzorek byl připraven a zahříván stejným způsobem bez použití absorbérů. Výsledky HPLC analýz jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5

Podmínky	Celková suma nečistot	Lakton atorvastatinu
	[%]	(%)
bez zátěže	0,49	0
srovnávací vzorek	1,55	0,22
Ageless® Z100	0,36	0
Ageless® E100	0,46	0,06

Příklad 3

Tablety o složení uvedeném v tabulce 6

Tabulka 6

Složení tablety	množství (mg)
vápenatá sůl atorvastatinu	20,0
laktosa monohydrát	42,0
mikrokrystalická celulóza	60,0
uhličitan vápenatý	88,0
hydroxypropylcelulóza	30,0
kukuřičný škrob předželatinovaný	30,0
polysorbat	1,0
talek	1,5

sodná sůl kroskarmelosy	6,0
stearan vápenatý	0,5

byly potaženy běžným lakem obsahujícím hydroxypropylmethylcelulosu a zataveny společně s absorpčním sáčkem firmy Mitsubishi Ageless® Z100 do hliníkové folie a zahřívány při teplotě 80 °C 72 hodin. Srovnávací vzorek byl připraven a zahříván stejným způsobem bez použití absorbéru kyslíku. Výsledky HPLC analýz jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7

Podmínky	Suma nečistot [%]	Lakton atorvastatinu [%]
bez zátěže	0,60	0,03
srovnávací vzorek	4,21	2,58
Ageless® Z100	1,98	1,13

Příklad 4

Tablety s obsahem 20 mg amorfnní formy vápenaté soli atorvastatinu o složení uvedeném v tabulce 8

Tabulka 8

Složení tablety	množství (mg)
vápenatá sůl atorvastatinu	20,0
laktosa monohydrát	42,0
mikrokrytalická celulosa	60,0
uhličitan vápenatý	88,0
hydroxypropylcelulosa	30,0
kukuřičný škrob předželatinovaný	30,0
polysorbat	1,0
talek	1,5
sodná sůl kroskarmelosy	6,0
stearan vápenatý	0,5

byly potaženy běžným lakem obsahující hydroxypropylmethylcelulosu a naplněny do skleněné lahvičky o objemu 20 ml (srovnávací vzorek). V dalších experimentech byl do lahvičky vedle tablet přidán absorbér kyslíku Ageless® Z100 (Mitsubishi) nebo absorbér kyslíku a oxidu uhličitého Ageless® E100 (Mitsubishi), respektive absorbér kyslíku Ageless® Z100 (Mitsubishi) a desikant. Lahvičky byly uzavřeny HDPE uzávěrem a vystaveny po dobu 1,5 měsíce teplotě 40 °C a 75% RV. Uspořádání pokusu a výsledky HPLC analýz jsou uvedeny v tabulce 9.

Tabulka 9

Podmínky	Suma nečistot [%]	Lakton Atorvastatinu [%]
bez zátěže	0,49	0
srovnávací vzorek	2,38	0,20
Ageless® Z100	1,09	0,41
Ageless® E100	1,10	0,48
Ageless® Z100 + desikant	0,87	0,33

Příklad 5

Tablety s obsahem 20 mg amorfnní formy vápenaté soli atorvastatinu o složení uvedeném v tabulce 10

Tabulka 10

Složení tablety	množství (mg)
vápenatá sůl atorvastatinu	20,0
laktosa monohydrát	49,6
mikrokrystalická celulosa	148,0
oxid hořečnatý	14,0
hydroxypropylcelulosa	28,0

polysorbat	9,0
sodná sůl kroskarmelosy	9,0
stearan hořečnatý	1,4
oxid křemičitý	1,0

byly potaženy běžným lakem obsahujícím hydroxypropylmethylcelulosu, naplněny do skleněné lahvičky o objemu 20 ml společně s absorpčním sáčkem firmy Mitsubishi Ageless® Z100 a zahřívány 1,5 měsíce při teplotě 40 °C a 75% RV. Srovnávací vzorek byl připraven stejným způsobem bez přidání absorbéru kyslíku. Výsledky HPLC analýz jsou uvedeny v následující tabulce (tab.11).

Tabulka 11

Podmínky	Suma nečistot [%]	Lakton atorvastatinu [%]
bez zátěže	0,79	0
srovnávací vzorek	2,12	0
Ageless® Z100	0,84	0

Příklad 6

Pro zajištění stability lékové formy, byly vytvořeny směsi amorfnní formy atorvastatinu s bazickou složkou a antioxidanty. Tyto směsi byly naplněny do skleněných lahviček o objemu 20 ml, uzavřeny HDPE uzávěrem a zatíženy po dobu 6 týdnů při teplotě 40 °C a 75% RV. Složení uvedených směsí a výsledky HPLC analýz po zatížení jsou uvedeny v tabulce 12.

Tabulka 12

Číslo směsi	Složení směsi	Podíl složek	Suma nečistot [%]	Lakton atorvastatinu [%]
2	vápenatá sůl atorvastatinu	1	2,03	0,05
	uhličitan vápenatý	3		
5	vápenatá sůl atorvastatinu	1	4,04	1,12

75-13-03

	uhličitan vápenatý	3		
	vitamín E	1		
6	vápenatá sůl atorvastatinu	1	4,53	1,58
	uhličitan vápenatý	3		
	β -karoten	1		
9	vápenatá sůl atorvastatinu	1	4,71	1,29
	uhličitan vápenatý	3		
	askorbát sodný	1		

Z výše uvedeného pokusu vyplývá, že použití antioxidantů, běžných ve farmaceutickém průmyslu nezabrání oxidačním procesům v lékové formě.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob stabilizace látky atorvastatinu skladováním v uzavřeném obalu *vyznačující se tím*, že je v tomto obalu systematicky zachytáván a likvidován volný kyslík, přičemž proces zachytávání a likvidace probíhá v prostoru odděleném od stabilizované látky.
2. Způsob podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že je takto stabilizována prakticky 100% látka, tedy bez přidání dalších pomocných látek brzdících rozkladné reakce.
3. Způsob podle nároku 1, *vyznačující se tím*, že je atorvastatin ve směsi obsahující rovněž oxid hořečnatý v množství 0,1 až 50 % hmotnostních.
4. Způsob podle kteréhokoli z předchozích nároků, *vyznačující se tím*, že se jedná o atorvastatin v převážně amorfnní formě.
5. Způsob podle nároku 1, 3 nebo 4, *vyznačující se tím*, že je tímto postupem stabilizováno léčivo ve formě tablet nebo kapslí s obsahem 1 až 60 % hmotn. atorvastatinu.
6. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že k zachytávání a likvidaci kyslíku dochází v prostoru odděleném propustnou nebo polopropustnou přepážkou.
7. Způsob podle kteréhokoli z předcházejících nároků, *vyznačující se tím*, že absorbér kyslíku je vybrán ze skupiny obsahující absorbér kyslíku aktivovaný vlhkostí, sebeaktivující se absorbér, absorbér aktivovaný ultrafialovým zářením nebo radiací, absorbér aktivovaný mikrovlnami nebo kombinací několika aktivačních dějů, popřípadě absorbér bez nutnosti aktivace.
8. Způsob podle nároku 7, *vyznačující se tím*, že je kyslík zachytáván pomocí sebeaktivujících se absorbérů.
9. Způsob podle nároků 1 až 8 *vyznačující se tím*, že je kapacita zařízení pro zachytávání kyslíku volena tak, aby výsledná koncentrace kyslíku v okolí atorvastatinu nebo léčiva z něho vyrobeného byla nižší než 1 % obj., s výhodou 0,1 % obj.

10. Způsob podle nároků 3 a 5 vyznačující se tím, že je léková forma tvořena 3 až 20 % hmotn. atorvastatinu, 5 až 30 % hmotn. oxidu hořečnatého, 5 až 30 % hmotn. laktózy a 20 až 80 % hmotn. mikrokrytalické celulózy.

13.04.03

Anotace**Název vynálezu: Stabilizace atorvastatinu zachytáváním volného kyslíku**

Způsob stabilizace látky atorvastatinu skladováním v uzavřeném obalu, při němž je v tomto obalu systematicky zachytáván a likvidován volný kyslík, přičemž proces zachytávání a likvidace probíhá v prostoru odděleném od stabilizované látky.